



# RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02667	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08.09.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 06.09.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12Q1/34		
Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RE...et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p> <p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 06.04.2004	Date d'achèvement du présent rapport 25.11.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Jacques, P. N° de téléphone +49 89 2399-8934 	

## PCT/FR 03/02667

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 1-7, 9

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications 1-7 en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

**voir feuille séparée**

☒ les revendications, ou les revendications nos 9 en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration  
Nouveauté

Oui: Revendications 8, 10-19

Non: Revendications 20-22

Activité inventive

Oui: Revendications 8, 10-19

Non: Revendications 20-22

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications 8, 10-22

Non: Revendications

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point III****Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. L'objet des revendications 1 à 7 étant si peu clair (Art. 6 PCT) et l'objet de la revendication 9 n'étant pas supportée de manière suffisante par la description pour mettre en oeuvre l'invention (Art. 5 et 6 PCT), aucune opinion quant à la nouveauté, l'inventivité et l'application industrielle ne peut être émise dans le présent rapport d'examen (voir les points 2 à 4 et 6 dans la section V).

**Concernant le point V****Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: European Journal Of Biochemistry / Febs. Germany 1 Feb 1995 (01-02-1995), 227(3), 916-921  
D2: Cmls Cellular And Molecular Life Sciences (11-2000), 57(12), 1810-1816  
D3: Journal Of Biological Chemistry (02-03-2001), 276(9), 6789-6796  
D4: Journal Of Biological Chemistry (08-03-2002), 277(10), 8388-8394  
D5: Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of Usa, National Academy Of Science. Washington, Us (16-03-1999), 96(6), 2811-2816  
D6: US-B1-6444431

2. L'objet de la revendication 1 n'est pas clair (Art. 6 PCT) pour les raisons suivantes:
  - 2.1 La formulation de la revendication 1 ne permet pas d'identifier clairement l'objet pour laquelle la protection est recherchée. En effet il n'est pas clair si l'objet de la revendication 1 porte sur l'utilisation de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase en tant que marqueurs du processus neurodégénératif (voir également l'objection soulevée au point 3) ou sur la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiées en tant que telle.
  - 2.2 D'autre part, ladite revendication ne remplit pas les conditions de l'Art. 6 PCT car l'objet de la revendication est défini en terme de résultat à obtenir c'est à dire une

chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase ayant subi des modifications pathologiques résultant du processus neurodégénératif. Une telle formulation n'est autorisée que dans des cas exceptionnels tels que définis dans les Directives PCT, C-III, 4.7. Dans le cas présent cette formulation n'est pas autorisée car il est possible de définir la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase en des termes concrets, en définissant clairement les modifications en questions (voir cependant le point 4).

L'étendue de la revendication devant être aussi précise que possible (Directives du PCT, C-III, 4.7), ladite revendication doit contenir les modifications identifiées par le demandeur, constituant donc un élément essentiel de l'invention, qui n'est pas évident pour l'homme du métier.

3. L'objet de la revendication 1 ne remplit également pas les conditions énoncées aux Articles 5 et 6 PCT pour les raisons suivantes :
- l'objet de la revendication 1 concerne des marqueurs du processus neurodégénératif constitués par la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée par ledit processus. Cependant de sérieux doutes existent quant à l'applicabilité de l'objet de la revendication 1 sur l'ensemble de l'étendue de ladite revendication.
- La description démontre uniquement l'implication de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée dans la maladie d'Alzheimer. Ladite description ne montre pas son implication dans l'ensemble des processus neurodégénératifs connus tel que la maladie de Parkinson par exemple.
- Ainsi, en l'absence de détails techniques et/ou d'exemples démontrant l'implication de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée dans l'ensemble des processus neurodégénératifs connus, de sérieux doutes existent quant à l'applicabilité de l'objet de la revendication 1 sur l'ensemble de l'étendue de ladite revendication. Une simple affirmation que ladite chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée est impliquée dans tous les processus neurodégénératifs n'est pas suffisant.

Ladite revendication 1 n'est donc pas supportée de manière suffisante par le description (Art. 6 PCT) pour permettre à l'homme du métier de mettre en œuvre l'invention sur l'ensemble de l'étendue de ladite revendication (Art. 5 PCT).

Cette objection, au vu des Articles 5 et 6 PCT, s'applique également aux revendications 3, 8, 10, 15, 17, 18, 19.

4. Les revendications 2, 4 et 6 ne sont également pas claires (Art. 6 PCT). Lesdites revendications concernent les modifications de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase. Néanmoins lesdites modifications (fonctionnelles ou structurales) ne sont pas définies. L'insolubilité ou la formation d'agrégats étant le résultat desdites modifications. En l'absence desdites caractéristiques, il est impossible de différencier la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase revendiquée de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase bien connue de l'art antérieur.
- De la même manière, la localisation de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase dans le cytoplasme ne constitue pas un élément caractérisant ladite protéine permettant de la différencier de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase connue de l'art.
5. Mis à part l'objection soulevée ci-dessus (voir le point 3), la combinaison particulière des caractéristiques de la revendication 8 n'étant pas révélée dans l'art antérieur, l'objet de ladite revendication est considéré comme nouveau au sens de l'Article 33(2) PCT.

De plus l'objet de la revendication 8 implique une activité inventive au sens de l'Article 33(3) PCT pour la raison suivante:

L'état de la technique le plus proche est considéré être les documents D1 et D2. Ces documents révèlent l'implication de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase dans la maladie d'Alzheimer (résumé).

L'objet de la revendication 8 diffère de D1 et D2 dans le fait que l'on détecte la présence de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase sous forme insoluble, dans le cytoplasme ou sous forme d'agrégats.

L'effet technique de cette différence résulte dans une nouvelle méthode de détection et/ou de diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Il semblerait que le demandeur soit le premier à avoir identifié les différentes formes de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Il a montré que la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase se trouve sous forme insoluble, sous forme d'agrégats ou dans le cytoplasme chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. A partir de cette constatation, il a mis au point une nouvelle méthode de détection et/ou diagnostic de cette maladie.

L'objet de la revendication 8 remplit ainsi les conditions de l'Art. 33(3) PCT.

Pour les mêmes raisons, l'objet des revendications 15, 16 et 19 implique également une activité inventive (voir cependant les points 7 à 9 suivants).

6. L'objet de la revendication 9 ne remplit pas les conditions des Art. 5 et 6 PCT. Ladite revendication concerne l'utilisation d'anticorps dirigés contre des modifications de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase. Néanmoins, la description ne décrit aucun anticorps reconnaissant spécifiquement une chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée. De plus ces modifications n'étant pas décrites dans la description (les effets de ces modifications sont décrits, à savoir l'insolubilité ou l'agrégation de ladite protéine), l'homme du métier ne pourra pas fournir des anticorps contre lesdites modifications telles que revendiquées dans la revendication 9. Ladite revendication 9 n'est donc pas supportée de manière suffisante par la description (Art. 6 PCT) pour permettre à l'homme du métier de mettre en oeuvre l'invention sur l'ensemble de l'étendue de ladite revendication (Art. 5 PCT).
7. L'objet de la revendication 15 n'est pas clair (Art. 6 PCT). L'application d'une méthode correspond à la méthode elle-même. L'objet de la revendication 15 représente une variante de l'objet de la revendication 8 et devrait ainsi être dépendante de ladite revendication 8.
8. L'objet de la revendication 16 ne remplit pas les conditions des Art. 5 et 6 PCT. Ladite revendication concerne un défaut de signal de maturation et/ou une anomalie de modification post-traductionnelle sans préciser ledit défaut ou ladite anomalie. Lesdits défauts ou lesdites anomalies pouvant être si nombreuses et si vastes que l'homme du métier ne va pas savoir lesquels choisir. D'autre part toutes ces modifications ne vont pas aboutir à l'obtention d'une protéine insoluble, agrégée ou localisée dans le cytoplasme. Ladite revendication 16 n'est pas supportée de manière suffisante par la description (Art. 6 PCT) pour permettre à l'homme du métier de mettre en oeuvre l'invention sur l'ensemble de l'étendue de ladite revendication (Art. 5 PCT).
- 8.1 Le terme "animal" englobant un être humain, la plupart des juridictions nationales ou régionales considèrent un tel modèle animal comme contraire à la moralité.
9. L'objet de la revendication 19 n'est pas clair (Art. 6 PCT). Le kit de diagnostic n'étant

pas défini par des éléments techniques caractérisant ledit kit, l'objet ainsi que l'étendue de ladite revendication ne sont pas clairement définis.

Un manque de clarté (Art. 6 PCT) est également introduit par le fait que c'est la détection de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase modifiée qui permet le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et non la détection de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase.

10. L'objet de la revendication 20 n'est pas nouveau (Art. 33(2) PCT).  
Les déterminants antigéniques de la protéine n'étant pas définis, il ne peut pas être exclus que les anticorps décrits dans l'art antérieur se lient aux mêmes antigènes de la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase (D3, p.6790; D4, p.8390; D5, p.2812).
11. Pour les mêmes raisons qu'invoquées ci-dessus, l'objet des revendications 21 et 22 n'est également pas nouveau (Art. 33(2) PCT) le document D6 décrivant déjà un kit comprenant des anticorps dirigés contre la chaîne  $\alpha$  de l'ATP synthase et ses sous-unités (colonne 9, l. 22-32).
12. L'objet de la revendication 22 n'est pas clair (Art. 6 PCT), les réactifs contenus dans le kit ne sont pas définis par des termes techniques ce qui ne permet pas de caractériser clairement l'objet ainsi que l'étendue de la protection souhaitée.